

УДК 61637-002-03-06-085.281

РЯЗАНОВ Д.Ю., ПОТАЛОВ С.А., ГОЛДОВСКИЙ Б.М.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФИЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Резюме. Исследовалось влияние антибактериальной моно- и битеерапии на результат лечения 116 больных инфицированным острым панкреатитом. Исследовали состав микрофлоры и реагирование на антибактериальный препарат у 88 пациентов. У 67 (85,9 %) больных обнаружен возбудитель, у 11 (14,1 %) — анаэробные микроорганизмы. Грамположительные микроорганизмы обнаружены у 42 (62,7 %), грамотрицательные — у 25 (37,3 %), в комбинации — у 19 (28,3 %) больных. Метод пошагового множественного регрессионного анализа демонстрирует эффективность комбинированной антибактериальной битеерапии при лечении инфицированных форм острого панкреатита, что позволяет уменьшить летальность в 1,5 раза по сравнению с монотерапией. Комбинированные схемы антибактериальной битеерапии разработаны с учетом принципа дезэскалации.

Ключевые слова: инфицированный острый панкреатит, антибактериальная битеерапия, летальность.

В Украине отмечается рост заболеваемости острым панкреатитом (ОП), частота которого в среднем составляет 5,3 случая на 10 000 населения, а послеоперационная летальность остается более 20 % [1].

В настоящее время основной причиной летальности при ОП является вторичная инфекция, присоединение которой при тяжелом ОП и панкреонекрозе обуславливает летальность до 85,7 % [3, 5]. Частота возникновения вторичной инфекции при ОП также высока и составляет в зависимости от клинического течения заболевания от 3 до 70 % случаев [1, 2].

Названные причины объясняют неослабевающий интерес клиницистов к адекватной антибактериальной терапии (АБТ) ОП.

С практической точки зрения интерес представляет ряд нерешенных проблем: во-первых, существуют различные подходы к стартовой эмпирической АБТ, во-вторых, отсутствие в ряде случаев возможности типирования возбудителя и определения его чувствительности к препаратам не позволяет перейти к своевременной этиотропной терапии, в-третьих, параллельно существуют полярные рекомендации по применению в качестве профилактических и лечебных схем моно-, би- или три-терапии антибактериальными препаратами, в-четвертых, многообразие антибактериальных препаратов на фармацевтическом рынке сопровождается расширением рекламы лекарственных средств, клиническая эффективность которых оказывается низкой [4, 7–9].

Указанные факторы создают сложность в подборе максимально эффективных препаратов, выборе адекватного режима АБТ, а полиморфизм, полимикробный характер микрофлоры и ее антибактериальная резистентность требуют дальнейшего изучения эффективности монотерапии, целесообразности назначения двух или трех препаратов с учетом их синергичного действия и риска потенцирования побочных эффектов.

Цель исследования — изучить эффективность и обосновать необходимость применения комбинированной антибактериальной битеерапии при лечении инфицированных форм ОП.

Методы исследования

На базе кафедры хирургии с курсом гнойно-септической хирургии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» оперировано 116 больных с инфицированными формами ОП: инфицированным панкреонекрозом (ИПН) — 65, инфицированными псевдокистами (ИПК) — 22, панкреатическими абсцессами (ПА) — 29. Из них лапаротомные операции выполнены 74, малоинвазивные — 42 больным.

Малоинвазивные вмешательства при ИПН (13 больных) выполнялись в 2 этапа: первым этапом выполняли чрескожную пункцию очага поджелудочной железы (ПЖ) под ультразвуковым контролем (УЗК), вторым — плановую некрсеквестрэктомию ПЖ.

При ИПК и ПА малоинвазивные операции — пункция и дренирование под УЗК выполнены соответственно 11 и 18 больным. Однократно пункция без дренирования при ИПК проводилась 3, при ПА — 1 больному.

Лапаротомные операции заключались в секвестрнекрэктомию ПЖ и забрюшинной клетчатки с формированием остаточных полостей.

Всего проведено 172 микробиологических исследования в динамике послеоперационного периода. Материалом для исследования являлся интраоперационный материал: содержимое ИПК, ПА, секвестры, ИПН, а также отделяемое из дренажей в п/о периоде на 7, 14, 21-е сутки.

Определение чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам проводили экспресс-методом, который позволяет получить заключение через 6 часов [6]. Видовой состав микрофлоры, контрольное исследование чувствительности осуществляли с помощью стандартизированных наборов, получая ответ через 24–48 часов.

Спектр антибактериальных препаратов для определения чувствительности включал: азлоциллин, амикацин, ампициллин, ванкомицин, гентамицин, доксициклин, канамицин, карбенициллин, клиндамицин, левомицетин, линкомицин, меропенем, метронидазол, мономицин, морфоциклин, неомицин, оксациллин, офлоксацин (заноцин), полимиксин, рифампицин, рулид,

септрин, тетрациклин, имипенем, тобрамицин, цефепим (максипим), цефамандол, цефотаксим, цефтазидим (фортум, мироцеф), цефуросксим, кетоцеф, цефпиром, цефоперазон (цефобид), цефтриаксон, ципрофлоксацин, эритромицин.

Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам свыше 60 % считали высокой.

Задача исследования состояла в изучении влияния антибактериальной битерапии у больных с инфицированными формами ОП в комплексе базисных лечебных мероприятий на исход лечения (выздоровление или смерть).

На наш взгляд, простое изучение исходов лечения клинических групп больных с разными схемами применения антибактериальных препаратов не позволяет решить поставленную задачу, поскольку при таком подходе невозможно учесть взаимоотношения и все многообразие влияния различных компонентов терапии на исход. Решение задачи возможно методами математической статистики, в частности путем построения модели множественной регрессии для переменных.

Основой анализа послужил комплекс базисных лечебных мероприятий у больных инфицированными формами ОП, который отличался по ряду анализируемых признаков, так как мероприятия проводились, по разным причинам, не у всех больных: применение ингибиторов секреции ПЖ и антиферментных препаратов, экстракорпоральные (плазмаферез) методы детоксикации, моно- или битерапия антибактериальными препаратами.

Кроме того, в связи с изменением тактики хирургического лечения и широким внедрением в практику эндовидеолапароскопических и пункционно-дренирующих операций под УЗК учитывали вид операции, так как последние отличаются малой травматичностью, быстротой выполнения, отсутствием интубационного наркоза; а также учитывали клиническое течение ОП согласно международной классификации. Остальные компоненты базисной терапии были стандартными и не отличались у всех больных.

Исучаемые признаки составили: зависимая переменная — исход (выздоровление или летальность), независимые переменные — клиническое течение (ИПН, ИПК, ПА), вид операции (малоинвазивная или лапаротомная), применение ингибиторов секреции ПЖ и антиферментных препаратов (сандостатин, 5-фторурацил, контрикал и его аналоги), проведение плазмафереза (проводился или нет), проведение антибактериальной терапии (комбинированной би- или монотерапии).

Анализ проводился с помощью компьютерной статистической системы для обработки данных Statgraphics Plus for Windows 7.0.

Результаты и их обсуждение

У 11 (14,1 %) больных при бактериоскопическом исследовании гноя и инфицированных секвестров ПЖ и забрюшинной клетчатки обнаружены кокки и палочки, которые при посеве роста аэробных бактерий не обнаружили, что позволило отнести их к анаэробным микроорганизмам (у всех больных произведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам). У остальных 67 (85,9 %) больных возбудители верифицированы, при этом грамположительные микроорганизмы вы-

явлены в 42 (62,7 %), грамотрицательные — в 25 (37,3 %) случаях, причем в ассоциации — у 19 (28,3 %) больных.

Состав и соотношение грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* — 44,5 %, *Enterococcus faecalis* — 22,2 %, *Staphylococcus epidermidis* — 11,1 %, *Streptococcus* — 11,1 %, *Streptococcus pneumoniae* — 11,1 %; грамотрицательных: *Enterobacter* spp. — 37,5 %, *Pseudomonas aeruginosa* — 37,5 %, *Proteus mirabilis* — 12,5 %, *Escherichia coli* — 12,5 %.

Высокую общую чувствительность микроорганизмы проявили к следующим антибактериальным препаратам: меропенем — 89,3 %, имипенем — 84,5 %, ципрофлоксацин (цифран) — 73,2 %, амикацин — 71,7 %, офлоксацин (заноцин) — 71,1 %, цефепим (максипим) — 66,8 %, тобрамицин — 66,6 %, цефоперазон (цефобид) — 66,6 %, цефокситин (мефоксин) — 62,5 %, цефтазидим (фортум, мироцеф) — 62 %, цефотаксим (клафоран) — 57 %, пиперациллин — 56,6 %, цефтриаксон — 55 %, цефуросксим (зинацеф, кетоцеф) — 52,1 %, цефпиром (кейтен) — 50 %, цефодизим (модивид) — 50 %, цефамандол — 50 %, ванкомицин — 50 %, полимиксин — 50 %, канамицин — 43,8 %, неомицин — 40 %, оксациллин — 38 %, таргоцид — 35,7 %.

Высокая эффективность препаратов для грамположительных микроорганизмов составила: меропенем — 95 %, имипенем — 94 %, ванкомицин — 92 %, пиперациллин — 90 %, цефодизим — 84 %, офлоксацин — 73 %, ципрофлоксацин — 71,6 %, ампициллин — 66,6 %, цефтазидим — 63,6 %, амикацин — 63 %, цефуросксим — 62,5 %, цефепим — 60 %, цефуросксим — 60 %; для грамотрицательных: меропенем — 78 %, ципрофлоксацин — 76 %, амикацин — 76 %, цефокситин — 75 %, неомицин — 75 %, имипенем — 74 %, цефоперазон — 73 %, цефепим — 72 %, цефтриаксон — 72 %, тобрамицин — 72 %, офлоксацин — 71 %, канамицин — 66,6 %, полимиксин — 65 %, цефтазидим — 62,5 %, цефотаксим — 60 %.

Анаэробные микроорганизмы оказались высокочувствительными только к метронидазолу — 82 %, имипенему — 69 %, клиндамицину — 67 %, меропенему — 66 %, цефокситину — 66 %, пиперациллину — 62 %.

Анализ общей эффективности антибактериальных препаратов показал, что ни один из представленных в исследовании не имеет 100% активности в отношении микроорганизмов. Наиболее эффективными являются карбапенемы, цефалоспорины 2-го (цефокситин), 3–4-го поколения, фторхинолоны, аминогликозиды 3-го поколения.

Выявление анаэробной флоры обуславливает необходимость комбинации указанных препаратов с метронидазолом, или клиндамицином, или цефокситином, или пиперациллином.

Исходя из принципа назначения не более двух препаратов синергичного действия, считаем нецелесообразным применять режим тройной АБТ.

Таким образом, для системной эмпирической АБТ необходимо рекомендовать карбапенемы (меропенем или имипенем), или аминогликозиды 3-го поколения (амикацин или тобрамицин), или цефепим, или цефтазидим, или фторхинолоны (цифран, заноцин) в комбинации с метронидазолом, или цефокситином, или клиндамицином, или пиперациллином.

Исходя из возможных вариантов сочетания предложенных препаратов, представлены следующие опти-

мальные схемы комбинированной стартовой системной эмпирической антибактериальной битерапии с учетом принципа деэскалации, возможного синергизма и антагонизма, проникновения в ткань ПЖ, риска побочных эффектов препаратов:

1. Карбапенемы (меропенем или имипенем) + метронидазол или клиндамицин.

2. Фторхинолоны (цифран или занозин) + метронидазол, или цефокситин, или клиндамицин, или пиперациллин.

3. Аминогликозиды (амикацин или тобрамицин) + метронидазол, или цефокситин, или цефепим, или клиндамицин.

4. Цефепим или цефтазидим + метронидазол или клиндамицин.

С помощью пошагового множественного регрессионного анализа с последовательным уменьшением группы изучаемых независимых переменных построена регрессионная модель исхода заболевания:

$$Y = 0,607143 - 0,47381 - X,$$

где Y — исход (выздоровление — 0, летальность — 1);

X — антибактериальная битерапия (монотерапия — 0, битерапия — 1).

Анализ показал, что построенная модель отражает 23,9 % изменчивости переменной Y, а взаимоотношения переменных, зафиксированные в модели, являются статистически значимыми на 99% доверительном уровне, коэффициент корреляции средний отрицательный и равен -0,49, т.е. при инфицированном ОП изменение исхода на 23,9 % определяется применением комбинированной антибактериальной битерапии, причем связь является отрицательной, это значит, что при назначении битерапии (1) показатель летальности стремится к 0.

Установленное влияние антибактериальной битерапии на исход заболевания позволяет провести сравнительную оценку применения моно- и битерапии: из 69 больных, получавших антибактериальную монотерапию, умерло 11 (15,9 %), из 47 больных, получавших битерапию, — 5 (10,6 %).

Таким образом, при инфицированных формах ОП исход заболевания в значительной степени определяется проведением комбинированной антибактериальной битерапии, которая позволяет снизить летальность в 1,5 раза.

Выводы

1. В настоящее время нельзя рекомендовать лечение инфицированных форм ОП в режиме монотерапии.

2. При инфицированных формах острого панкреатита необходимо применение комбинированной бактериальной битерапии как наиболее адекватной, достоверно снижающей летальность.

3. Перспективным представляется дальнейшее исследование видового состава микрофлоры у больных с инфицированными формами острого панкреатита, с проведением мониторинга исследования.

Список литературы

1. Балныков С.И., Петренко Т.Ф. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом // Хирургия. — 2010. — № 3. — С. 37-40.

2. Кондратенко П.Г., Васильев А.А., Конькова М.В. Острый панкреатит: современный взгляд на проблему // Мистецтво лікування. — 2006. — № 6. — С. 76-82.

3. Саенко В.Ф., Андреев С.А. Антибактериальная терапия панкреонекроза // Клінічна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 5-10.

4. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Schaapherder A.F. et al. Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Feasibility of minimally invasive approaches in patients with infected necrotising pancreatitis // Br. J. Surg. — 2007. — Vol. 9. — P. 604-608.

5. Nathens A.B., Curtis J.R., Beale R.J. et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis // Crit. Care Med. — 2004. — 32. — 2524-2536.

6. O'Reilly D.A., Kingsnorth A.N. Management of acute pancreatitis. Role of antibiotics remains controversial // BMJ. — 2004. — 328. — 968.

7. Pannala R., Kidd M., Modlin I.M. Acute pancreatitis: a historical perspective // Pancreas. — 2009. — Vol. 38, № 4. — P. 355-366.

8. Tsui N.C., Zhao E., Miao B. et al. Microbiological findings in secondary infection of severe acute pancreatitis: a retrospective clinical study // Pancreas. — 2009. — Vol. 38, № 5. — P. 499-502.

9. Werner J., Büchler M.W. Infectious complications in necrotizing pancreatitis // Zentralbl. Chir. — 2007. — Vol. 132, № 5. — P.433-437.

Получено 17.02.12 □

Рязанов Д.Ю., Поталов С.О., Голдовський Б.М.
ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти
МОЗ України»

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ІНФІКОВАНОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Резюме. Досліджувався вплив антибактеріальної моно- та бітерапії на результат лікування 116 хворих на інфікований гострий панкреатит. Досліджували склад мікрофлори та реакції на антибактеріальний препарат у 88 пацієнтів. У 67 (85,9 %) хворих виявлено збудник, в 11 (14,1 %) — анаеробні мікроорганізми. Грампозитивні мікроорганізми виявлені у 42 (62,7 %), грамнегативні — у 25 (37,3 %), у комбінації — у 19 (28,3 %) хворих. Метод покрокового множинного регресійного аналізу демонструє ефективність комбінованої антибактеріальної бітерапії при лікуванні інфікованих форм гострого панкреатиту, що дозволяє зменшити летальність в 1,5 раза порівняно з монотерапією. Комбіновані схеми антибактеріальної бітерапії розроблені з урахуванням принципу деескаляції.

Ключові слова: інфікований гострий панкреатит, антибактеріальна бітерапія, летальність.

Ryazanov D. Yu., Potalov S. A., Goldovsky B. M.
SI «Zaporizhya Medical Academy of Postgraduate Education
of MPH of Ukraine», Zaporizhya, Ukraine

ANTIBACTERIAL THERAPY AT INFECTED ACUTE PANCREATITIS

Summary. The impact of antibacterial mono- and dual therapy on treatment outcome of 116 patients with infected acute pancreatitis was studied. The microflora composition and response to antibacterial drug in 88 patients were examined. In 67 (85,9 %) of patients the causative agent was detected, in 11 (14,1 %) — anaerobic microorganisms. Gram-positive microorganisms were detected in 42 (62,7 %) of patients, gram-negative — in 25 (37,3 %), in combination — in 19 (28,3 %). The method of single-step multiple regression analysis demonstrates the efficacy of combined antibacterial dual therapy at treatment of the infected forms of acute pancreatitis that enables to reduce the lethality by 1,5 times in comparison with monotherapy. Multidrug regimens of antibacterial dual therapy were developed in view of de-escalation principle.

Key words: infected acute pancreatitis, antibacterial dual therapy, lethality.